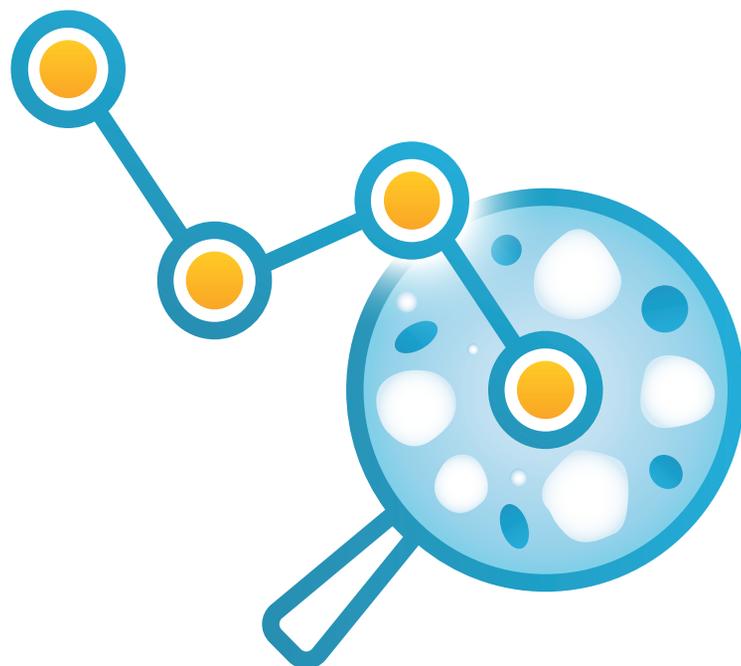


VOL 14 / ANNO 2019 / PAG 91-100

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi di costo-terapia nel trattamento della leucemia
linfatica cronica recidivata/refrattaria



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2019

Volume n. 14 / 2019 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Analisi di costo-terapia nel trattamento della leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria

Gian Matteo Rigolin¹ | Antonio Cuneo¹ | Davide Integlia² | Francesca Di Giuseppe²

¹ Sezione di Ematologia e Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Arcispedale S. Anna, Università di Ferrara, Ferrara, Italia

² Integrated Solution of Health Economics and Organizations (ISHEO), Roma, Italia

ABSTRACT

BACKGROUND

Among therapies available for chronic lymphocytic leukemia (CLL), the most common leukemia in adult people in western regions, venetoclax in combination with rituximab (VEN+R) is a fixed duration therapy indicated for the treatment of adult patients with relapsed/refractory CLL.

METHODS

The present drug cost analysis consists of a comparison of pharmacological direct costs, based on Summary of Product Characteristics, between two different treatment scenarios over a 3-year period: a scenario where a theoretical population of 1,000 R/R CLL patients completes 24 months of VEN+R therapy (after 5 weeks of increasing venetoclax dose up to the recommended daily dose) and a scenario where the same number of patients takes ibrutinib (IBR) therapy without suspensions for 37 months.

RESULTS

The lower expenditure generated in 37 months by the treatment of 1,000 R/R CLL patients with

ABSTRACT

BACKGROUND

Tra le terapie disponibili per la leucemia linfatica cronica (CLL), la più comune leucemia in età adulta nelle regioni occidentali, venetoclax in combinazione con rituximab (VEN+R), terapia con trattamento a durata definita (*fixed duration therapy*) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con CLL recidivata/refrattaria.

METODI

La presente analisi di costo-terapia consiste in un confronto, a partire delle schede tecniche, fra i costi diretti farmacologici tra due scenari di trattamento per la CLL R/R: uno scenario in cui una popolazione teorica di 1.000 pazienti con CLL R/R completa i 24 mesi di terapia con VEN+R (dopo 5 settimane di aumento della dose di VEN fino alla dose giornaliera raccomandata), e uno scenario in cui la stessa popolazione assume senza sospensioni la principale alternativa terapeutica ibrutinib (IBR) per 37 mesi.

RISULTATI

La minore spesa generata in 37 mesi dal trattamento di 1.000 pazienti con VEN+R rispetto a

VEN+R compared to the treatment with IBR is about 31 million euros. Furthermore, even considering the possible retreatment due to progression following the suspension of VEN+R treatment, this combination generates in the treatment of 1,000 patients a lower cost compared to IBR of about 23 million euros in 37 months.

DISCUSSION

The results show that VEN+R therapy is a fixed duration treatment with suspension at the 24th month, leading to a lower consumption of pharmaceutical resources in 37 months, maximum observable time to date, compared to the resources used to treat the same number of patients with IBR. This observation does not change if we consider the costs of immediate retreatment with IBR of patients originally treated with VEN+R after their symptomatic progression at 24th month. It is useful to carry out real world evidence analysis to confirm the drug cost difference showed in this study by using “data from the real world”.

quello con IBR risulta di circa 31 milioni di euro. Inoltre, pur considerando i possibili ritrattamenti per progressione a seguito della sospensione del trattamento con VEN+R, tale combinazione genera comunque, in 37 mesi, un minore costo di circa 23 milioni di euro rispetto a IBR, sempre per una popolazione teorica di 1.000 pazienti.

DISCUSSIONE

Le valutazioni condotte dimostrano che la terapia con VEN+R, trattandosi di un trattamento di durata definita con sospensione al 24esimo mese, comporta in 37 mesi, tempo massimo osservabile ad oggi, un minor consumo di risorse farmaceutiche rispetto al trattamento degli stessi pazienti con IBR. Questa osservazione inoltre non varia se si considerano i costi di un immediato ritrattamento con IBR dei pazienti trattati originariamente con VEN+R, dopo loro progressione sintomatica nel periodo successivo ai 24 mesi. È utile realizzare analisi di *real world evidence* per confermare tale differenza di costo-terapia con “dati dal mondo reale”.

KEYWORDS

Leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria, CLL R/R, *Cost-Minimization analysis*, CMA, venetoclax + rituximab, ibrutinib.

INTRODUZIONE

La leucemia linfatica cronica (*chronic lymphocytic leukaemia*- CLL) è una neoplasia delle cellule B CD5 positive caratterizzata dall'accumulo progressivo di linfociti B maturi nel sangue, nel midollo osseo e nel tessuto linfatico.^{1,2} Nonostante la CLL sia la più comune leucemia in età adulta nelle regioni occidentali³ (recenti stime suggeriscono che la CLL potrebbe rappresentare il 34% dei casi totali di leucemia)⁴ rimane una patologia rara con una prevalenza a livello mondiale di ≤ 5 per 10.000 persone.⁵ Il numero totale di pazienti affetti da CLL in tutto il mondo non è conosciuto. Negli Stati Uniti e in Europa, approssimativamente sono diagnosticati da 3 a 8 nuovi casi di CLL per 100.000 persone ogni anno^{6,7} e dal 2000 al 2002 si stimava un'incidenza della CLL in UE pari a 4,92 (intervallo di confidenza al 95% 4,83 - 5,03) per 100.000 persone, dato basato su uno studio dei 20 paesi facenti parte della rete EUROCARE (Islanda, Norvegia, Svezia, Inghilterra, Irlanda, Irlanda del Nord, Scozia, Galles, Austria, Francia, Germania, Svizzera, Paesi Bassi, Italia, Malta, Slovenia, Spagna, Repubblica Ceca, Polonia e Slovacchia).⁸

Con la CLL, i pazienti possono andare incontro a un *burden* clinico derivante dagli effetti della malattia che li rende affaticati e inclini a complicanze infettive ed autoimmuni, con un conseguente impatto sulla loro qualità della vita correlata alla salute. Inoltre, l'onere economico della CLL è notevole ed aumenta quando la CLL è refrattaria al trattamento di prima linea o è recidivante dopo il trattamento.^{9,10-12} Infatti la CLL recidivata e/o refrattaria appare essere un driver chiave di utilizzo di risorse sanitarie in pazienti con questa patologia. Una recente analisi retrospettiva di database ha evidenziato che i pazienti con CLL avevano generato un aumento significativo dell'uso delle risorse (ricoveri ospedalieri, giornate di degenza, visite di pronto soccorso e visite ambulatoriali) nel periodo successivo a malattia recidivata o divenuta refrattaria rispetto al periodo precedente alla progressione di CLL recidiva o refrattaria.¹¹

Tra le terapie disponibili che oggi includono svariate combinazioni di chemio-immunoterapia e agenti di più

recente sviluppo (*vide infra*), venetoclax è un inibitore selettivo di Bcl-2, che consente di ripristinare l'apoptosi indipendentemente dalla funzione di TP53, rappresentando un agente "*first in class*" poiché agisce attraverso un nuovo meccanismo d'azione per il trattamento della CLL. Venetoclax in combinazione con rituximab (VEN+R) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria (CLL R/R), ossia pazienti con CLL che hanno ricevuto almeno una terapia precedente. Dopo il completamento della terapia di combinazione di VEN+R, venetoclax viene somministrato, fino a progressione o tossicità inaccettabile, per un massimo di 24 mesi a partire dal giorno 1 del primo ciclo. Lo studio di Fase 3 MURANO ha dimostrato un'efficacia superiore della combinazione venetoclax più rituximab (VEN+R) rispetto a bendamustina più rituximab (BR) in pazienti con CLL R/R in termini di sopravvivenza globale e di *progression free survival* (PFS). La PFS mostrata da VEN+R è superiore in tutti i sottogruppi di pazienti analizzati, inclusi quelli con del(17p), mutazione TP53 e stato mutazionale IGHV non mutato.

Il panorama terapeutico per la CLL R/R è costituito da altre terapie target, quali ibrutinib e idelalisib, che si sono aggiunte agli ormai consolidati schemi chemio-immunoterapici [fludarabina, clorambucile più rituximab (FCR) e bendamustina più rituximab (BR)]. Queste nuove terapie sono oggi da preferire alla chemio-immunoterapia (CIT). Ibrutinib e idelalisib non consentono l'interruzione della terapia, ma richiedono il trattamento fino a progressione o intolleranza. Venetoclax, in combinazione con rituximab, è invece la prima terapia chemio-free che consente di trattare i pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria attraverso un regime a durata fissa.

MATERIALI E METODI

OBIETTIVO DELLO STUDIO

La presente analisi di costo-terapia è stata condotta secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Naziona-

le (SSN) e consiste in un modello teorico di confronto dei costi diretti sanitari farmacologici, sulla base delle schede tecniche, associati ai due trattamenti per la CLL R/R: venetoclax + rituximab (VEN+R) rispetto alla sua principale alternativa terapeutica, ibrutinib (IBR). Obiettivo del presente studio è apprezzare la differenza di costo tra le due alternative terapeutiche che, considerando la prospettiva del SSN, si traduce in una stima dell'impatto a tre anni sulle risorse pubbliche da impegnare nel trattamento farmacologico per l'una o l'altra alternativa di trattamento. Lo studio ha anche l'obiettivo di quantificare il maggior numero di pazienti che potrebbero essere trattati grazie al minore costo ottenuto impiegando il trattamento farmacologico meno costoso nell'orizzonte temporale considerato.

ANALISI DI COSTO-TERAPIA

Tra le possibili metodiche di valutazione economica di differenti alternative terapeutiche, nel presente studio è stata condotta un'analisi di costo-terapia al fine di effettuare un confronto teorico fra i costi diretti di una *fixed duration therapy* e di un trattamento continuo fino a progressione, sulla base delle rispettive schede tecniche, al fine di individuare l'alternativa meno costosa. Nell'analisi è stata considerata una popolazione teorica di 1.000 pazienti adulti con leucemia linfatica cronica che abbiano ricevuto almeno una terapia precedente (recidivata/refrattaria) e che vengono trattati o con la combinazione venetoclax + rituximab o con ibrutinib in monoterapia. La valutazione costo-terapia confronta quindi i costi diretti farmacologici tra i due scenari:

nello scenario A tutti i pazienti sono trattati con VEN+R; nello scenario B tutti i pazienti sono trattati con IBR. La combinazione idelalisib e rituximab, approvata per il trattamento della CLL recidivata e refrattaria, non è stata inclusa in questa analisi in quanto la popolazione arruolata nello studio presentava caratteristiche cliniche sfavorevoli, e perché il follow-up mediano di questo studio è più breve (18 mesi)¹³ rispetto ai due trattamenti oggetto dell'analisi. Inoltre, ibrutinib rappresenta, in assenza di controindicazioni, la prima scelta di trattamento per pazienti con CLL R/R, mentre l'associazione idelalisib + R viene generalmente proposta a pazienti che abbiano controindicazioni alla terapia con ibrutinib.^{14,15}

COSTO DELLE CONFEZIONI

Nella **Tabella 1** sono riportati i prezzi ex-factory per ciascuna confezione di venetoclax (nei diversi dosaggi da 10, 50, 100 mg e numero di compresse impiegate nelle settimane di trattamento 1, 2, 3, 4 e dalla 5 in poi) e le relative fonti. Ugualmente sono riportati i prezzi ex-factory per ibrutinib 140 mg e per rituximab biosimilare 500 mg. I prezzi impiegati nella presente analisi di costo-terapia, per entrambi gli scenari di trattamento, corrispondono pertanto ai prezzi ex-factory (IVA esclusa).

POSOLOGIE E COSTO PER CICLO DI TERAPIA

Le posologie e modalità di somministrazione dei trattamenti fanno riferimento alle rispettive schede tecniche (Riassunto delle caratteristiche del prodotto - RCP). Nel trattamento in combinazione di venetoclax + rituximab (VEN+R), al termine delle 5 settimane di *ramp-up* di ve-

TABELLA 1

Prezzo ex-factory e prezzo al netto degli sconti delle confezioni di venetoclax, ibrutinib e rituximab (Rixathon)

Drug	Dose size (mg)	Pack size (doses)	Pack cost ex-factory	Fonte
Venetoclax (week 1)	10	14	86,49 €	GU Serie Generale n.187 del 11-08-2017
Venetoclax (week 2)	50	7	216,22 €	GU Serie Generale n.187 del 11-08-2017
Venetoclax (week 3)	100	7	432,44 €	GU Serie Generale n.187 del 11-08-2017
Venetoclax (week 4)	100	14	864,88 €	GU Serie Generale n.187 del 11-08-2017
Venetoclax (28 day, week 5+)	100	112	6.919,03 €	GU Serie Generale n.187 del 11-08-2017
Ibrutinib	140	90	6.066,15 €	GU Serie Generale n.207 del 06-09-2018
Rituximab	500	1	1.110,17 €	GU Serie Generale n.286 del 07-12-2017

netoclax (ovvero dopo il periodo di 5 settimane in cui la dose di VEN deve essere aumentata gradualmente fino alla dose giornaliera raccomandata di 400 mg), viene aggiunta la terapia con rituximab per 6 cicli, ciascuno della durata di 28 giorni.¹⁶ Nello specifico rituximab viene infuso nel primo giorno di ciascun ciclo, ossia 375 mg/m² per il primo ciclo; 500 mg/m² per i cicli successivi per un totale di 6 somministrazioni. Dopo il completamento della terapia di combinazione di VEN+R, venetoclax è somministrato alla dose di 400 mg al giorno, fino a progressione o tossicità inaccettabile, per un massimo di 24 mesi a partire dal primo giorno del ciclo 1 della combinazione VEN+R.^{16,17} Partendo dai costi per confezione mostrati in Tabella 1, nella **Tabella 2** sono riportati i costi del trattamento con VEN nel corso delle 5 settimane di *ramp-up*, il costo della combinazione VEN+R nei cicli da 1 a 6, e il costo di VEN in monoterapia dal ciclo 7 in poi (per un totale di 26 cicli dopo il *ramp-up*).

Ibrutinib è invece somministrato con una dose giornaliera di 420 mg fino a progressione¹⁸ e il relativo costo per mese viene calcolato dal costo di una confezione (che offre una copertura di 30 giorni) e riconvertito a 30,4 giorni (durata media di ciascun mese). Nella presente analisi di costo-terapia i pazienti in trattamento con IBR sono esposti al trattamento fino all'ultimo mese dell'ar-

co temporale considerato, come evidenziato nell'ultimo follow-up dello studio registrativo di fase 3 (RESONATE) nel quale la *median duration of treatment* è di 41 mesi.¹⁹

La presente analisi di costo-terapia viene quindi condotta considerando un orizzonte temporale che include il periodo di *ramp-up* e i successivi 36 mesi considerando l'ultimo follow-up dello studio MURANO, che rappresenta il più lungo follow-up disponibile.²⁰ Pertanto i risultati dell'analisi fanno riferimento a un periodo di valutazione di 37 mesi.

RITRATTAMENTI PER PROGRESSIONE

Alla simulazione di costo-terapia basata sugli RCP dei trattamenti considerati, il gruppo di ricerca ha condotto un'ulteriore analisi di confronto tra i due scenari di trattamento, VEN+R e IBR, costituita da un modello di simulazione che include i costi di ritrattamento per progressione a seguito della sospensione del trattamento con VEN+R, come indicato dalle più recenti pubblicazioni sugli studi clinici relativi a questa terapia.¹⁷

Dei pazienti che hanno portato a termine il trattamento con VEN+R (5 settimane di *ramp-up* + 24 mesi), il 92% di essi non ha avuto progressione di malattia a 6 mesi dal termine del trattamento, l'87% a 12 mesi (arco tem-

TABELLA 2

Costo per ciclo di terapia nel trattamento con VEN+R (per paziente)

Trattamento	COSTO RAMP-UP					COSTO CICLO 1-6	COSTO CICLO DA 7 in poi
	Costo VEN per 5 settimane ramp-up					Costo associazione VEN+R	Costo VEN monoterapia fino a 24 mesi da inizio associazione con R
	Costo sett. 1	Costo sett. 2	Costo sett. 3	Costo sett. 4	Costo sett. 5	Costo per ciclo (28 giorni)	Costo per ciclo (28 giorni)
Posologia	20 mg/die	50 mg/die	100 mg /die	200 mg/die	400 mg/die	Al ciclo 1: VEN 400 mg/die + R 375 mg/m ² D1 C1. Dal ciclo 2 al ciclo 6: VEN 400 mg/die + R 500 mg/m ² D1 C2-C6	VEN 400 mg/die
VEN+R Costo	86,49 €	216,22 €	432,44 €	864,88 €	1.729,76 €	9.139,37 €	6.919,03 €
Costo VEN			3.329,79 €			6.919,03 €	6.919,03 €
Costo R			NA			2.220,34 €*	NA
Costo TOTALE			3.329,79 €			9.139,37 €	6.919,03 €

*il costo di rituximab, somministrato in combinazione con venetoclax dal ciclo 1 al 6, è stato calcolato a partire dal costo ex-factory per confezione di rituximab biosimilare, considerando un paziente standard con BSA pari a 1,89 m² e quindi un assorbimento per paziente per il dosaggio di 375 mg/m² e di 500 mg/m² pari rispettivamente a 708,75 mg e 945 mg. Nel corso di ciascun ciclo vengono pertanto utilizzate due confezioni da 500 mg.

porale massimo osservabile da ultimo follow-up dello studio MURANO).¹⁷

Per includere nell'analisi anche l'eventuale ritrattamento di questi pazienti, tutti i pazienti in progressione nei primi 6 mesi dopo l'interruzione della terapia, all'interno del modello teorico, vengono ritrattati con altra terapia al primo giorno dopo la fine del trattamento VEN+R e tutti i pazienti in progressione dopo i 6 mesi di *off therapy* vengono ritrattati all'inizio del settimo mese. Pertanto, è stato ipotizzato che al 26esimo mese (esattamente dopo 3 giorni dal termine del mese 25) una percentuale pari all'8% (restante dal 92% dei pazienti che non ha avuto progressione a 6 mesi) dei pazienti trattati con VEN+R verrà ritrattato con altra terapia, e al 32esimo mese un ulteriore 5% (restante dall'87% dei pazienti che non ha avuto progressione a 12 mesi)¹⁷ verrà ritrattato con altra terapia fino al mese 37. È stato assunto quindi che i pazienti con tali progressioni, a seguito della sospensione del trattamento con VEN+R, vengono tutti ritrattati con IBR. Il costo addizionale di ritrattamento con IBR a seguito della progressione durante il trattamento con VEN+R va ad aggiungersi al costo già sostenuto per il trattamento con quest'ultima opzione, comportando di conseguenza un aumento del costo totale di trattamento della terapia in combinazione.

Tale simulazione intende verificare se è possibile ottenere minori costi farmacologici attraverso il trattamento di tutti i pazienti con VEN+R, nonostante l'assunzione che ad ogni evento di progressione sintomatica con la combinazione VEN+R, segua l'immediato inizio di un ritrattamento con ibrutinib.

RISULTATI

L'orizzonte temporale preso a riferimento per la comparazione di costi-terapia tra le due alternative terapeutiche: VEN+R (scenario A) e IBR (scenario B), è di 37 mesi. Si osserva che, seppur il costo mese-paziente del trattamento con IBR sia più basso di quello della combinazione VEN+R, dal 26esimo mese in poi il costo di VEN+R si azzerava in quanto si sospende la somministrazione (essendo una *fixed duration therapy*), mentre

nell'opzione alternativa con IBR si continua il trattamento anche dopo il 24esimo mese.

DIFFERENZIALE DI COSTO TRA LE DUE OPZIONI TERAPEUTICHE VEN+R E IBR

Se consideriamo l'analisi dei costi dei due trattamenti nell'orizzonte temporale selezionato di 37 mesi, il costo per paziente del trattamento con VEN+R (scenario A) risulta inferiore a quello con IBR (scenario B) (**Tabella 3**). La presente analisi di costo-terapia mostra infatti che la combinazione VEN+R comporta un minore fabbisogno di risorse per il trattamento dei pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria nell'arco temporale considerato di 37 mesi.

La differenza di costo tra le due alternative terapeutiche nell'orizzonte temporale considerato, valorizzata per la popolazione teorica di 1.000 pazienti, risulta essere pari a 31 milioni di euro. Nel dettaglio:

- » al 12esimo mese la differenza di costo è pari a + 24.383.735,07 €, ovvero il costo della terapia con VEN+R, rispetto alla terapia con IBR, genera in 12 mesi un costo aggiuntivo di 24 milioni di euro;
- » al 24esimo mese la differenza di costo è pari a + 40.764.427,64 €, ovvero il costo della terapia con VEN+R, rispetto alla terapia con IBR, genera in 24 mesi un costo aggiuntivo di circa 41 milioni di euro;
- » al 37esimo mese la differenza di costo tra le due alternative terapeutiche è pari a -30.893.574 €, ovvero il costo della terapia con VEN+R, rispetto alla terapia con IBR, genera in 37 mesi un minore costo di circa 31 milioni di euro.

Le curve in **Figura 1** mostrano l'andamento mensile dei costi derivanti dal trattamento con VEN+R e con IBR della popolazione teorica di 1.000 pazienti considerata nel modello.

L'area delimitata dall'intersezione tra le due curve (curva di costo-terapia mensile del trattamento con VEN+R e curva-terapia del trattamento con IBR) tra il mese 1 e il mese 25 corrisponde all'incremento di costo generato dall'impiego della combinazione VEN+R. Infatti, la linea

del costo-terapia del trattamento VEN+R (in arancione) è al di sopra della linea del costo-terapia del trattamento con IBR (in blu), indicando un costo maggiore della combinazione VEN+R nell'arco temporale 1-25 mesi. Al contrario, l'area delimitata dalle due curve tra il mese 26 e il mese 37 mostra il minore costo generato a seguito della sospensione del trattamento con VEN+R. Infatti, la linea del costo-terapia del trattamento VEN+R (in arancione) è azzerata e quindi al di sotto della linea del costo-terapia del trattamento con IBR (in blu), indicando che quest'ultimo trattamento presenta un costo più elevato nell'arco temporale 26-37 mesi.

Pazienti trattabili grazie al minore costo ottenuto valorizzato per la popolazione teorica

Considerando che la differenza fra il costo-terapia del trattamento con VEN+R rispetto a quello con IBR in 37 mesi è di 30.893.574 €, e che il costo totale del trattamento con VEN+R per ciascun paziente è pari a 196.546,61 € (cfr Tabella 3) come da scheda tecnica e costi delle confezioni ex-factory, se trattassimo tutta la popolazione teorica di 1.000 pazienti solo con VEN+R, grazie al risparmio generabile, si potrebbero trattare 157 pazienti in più.

DIFFERENZIALE DI COSTO TRA LE DUE OPZIONI TERAPEUTICHE VEN+R E IBR CONSIDERANDO I COSTI DI RITRATTAMENTO PER PROGRESSIONE

Alla simulazione di costo-terapia basata sui riassunti delle caratteristiche del prodotto, si aggiunge un modello di simulazione costo-terapia che include i costi di ritrattamento per le progressioni dopo la sospensione prevista dal protocollo della terapia con VEN+R, come riportate nell'aggiornamento dello studio di fase 3 MURANO su un orizzonte temporale di 37 mesi.¹⁷

L'inclusione dei pazienti che vengono trattati con IBR a seguito dei due anni di terapia con VEN+R permette di verificare se, nonostante l'imputazione di tali costi di terapia con IBR, VEN+R rimane comunque il trattamento meno costoso nei 37 mesi della presente analisi costo-terapia (Tabella 4).

In questa simulazione, la differenza di costo tra le due alternative terapeutiche, nell'orizzonte temporale considerato, valorizzata per la popolazione teorica di 1.000 pazienti, risulta di 23 milioni di euro. Nel dettaglio:

- » al 12esimo mese la differenza di costo è pari a + 24.383.735,07 €, ovvero il costo della terapia con

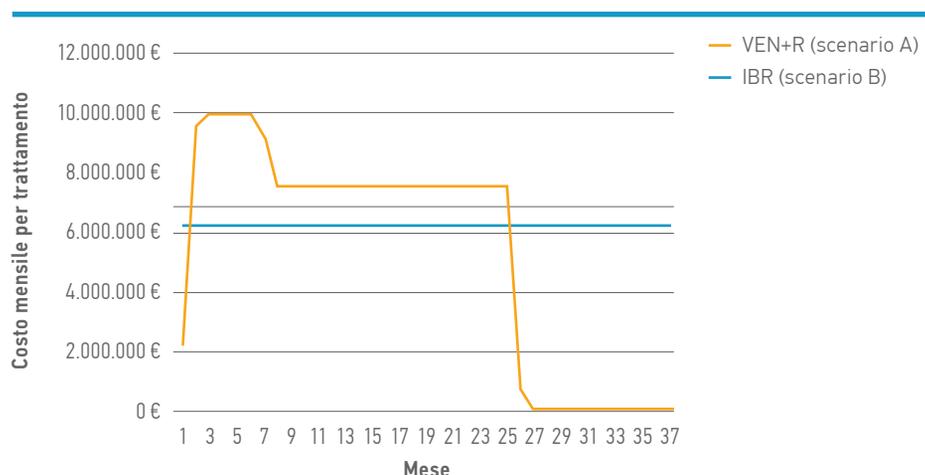
TABELLA 3

Costo-terapia per paziente nei due scenari: trattamento con VEN+R e trattamento con IBR, nell'arco temporale considerato di 37 mesi

Costo per paziente della terapia VEN+R nell'orizzonte temporale di 37 mesi (scenario A)	Costo per paziente VEN in 37 mesi	183.224,57 €
	Costo per paziente R in 37 mesi	13.322,04 €
	Costo per paziente terapia con VEN+ R in 37 mesi	196.546,61 €
Costo per paziente della terapia con IBR nell'orizzonte temporale di 37 mesi (scenario B)		227.440,18 €

FIGURA 1

Curve costo-terapia rappresentanti il costo mensile dei due trattamenti, VEN+R (scenario A) e IBR (scenario B), per una popolazione teorica di 1.000 pazienti



VEN+R, rispetto alla terapia con IBR, genera in 12 mesi un costo aggiuntivo di circa 24 milioni di euro;

- » al 24esimo mese la differenza di costo è pari a + 40.764.427,64 €, ovvero il costo della terapia con VEN+R, rispetto alla terapia con IBR, genera in 24 mesi un costo aggiuntivo di circa 41 milioni di euro;
- » al 37esimo mese la differenza di costo è pari a -23.223.480,02 €, ovvero il costo della terapia con VEN+R, considerando i ritrattamenti imputati a partire dal 26esimo mese, rispetto alla terapia con IBR, genera in 37 mesi un minore costo di circa 23 milioni di euro.

Le curve in **Figura 2** mostrano l'andamento mensile dei costi derivanti dal trattamento di tutta la popolazione teorica di 1.000 pazienti con VEN+R (considerando i ritrattamenti per progressione) e con IBR.

Come mostrato dalla Figura 2, il minore costo generato dal trattamento con VEN+R rispetto a quello con IBR in 37

mesi, considerando anche i ritrattamenti per progressione solo nella terapia con VEN+R, è di 23 milioni di euro. Pertanto, nell'arco temporale di 37 mesi, anche in questo caso VEN+R rimane il trattamento meno costoso.

Pazienti trattabili grazie al risparmio ottenuto valorizzato per la popolazione teorica considerando i costi di ritrattamento per progressione

Considerando che il minore costo generato dal trattamento con VEN+R rispetto a quello con IBR in 37 mesi è di 23.223.480,02 €, e che il costo totale del trattamento con VEN+R per ciascun paziente (incluso il costo del trattamento con IBR dei pazienti che terminano la terapia di VEN+R nei 37 mesi) è pari a 204.216,70 € (cfr Tabella 4), se trattassimo ogni paziente della popolazione teorica del modello solo con VEN+R, grazie al minore costo generabile si potrebbero trattare 114 pazienti in più.

DISCUSSIONE

La presente analisi di costo-terapia consiste in un con-

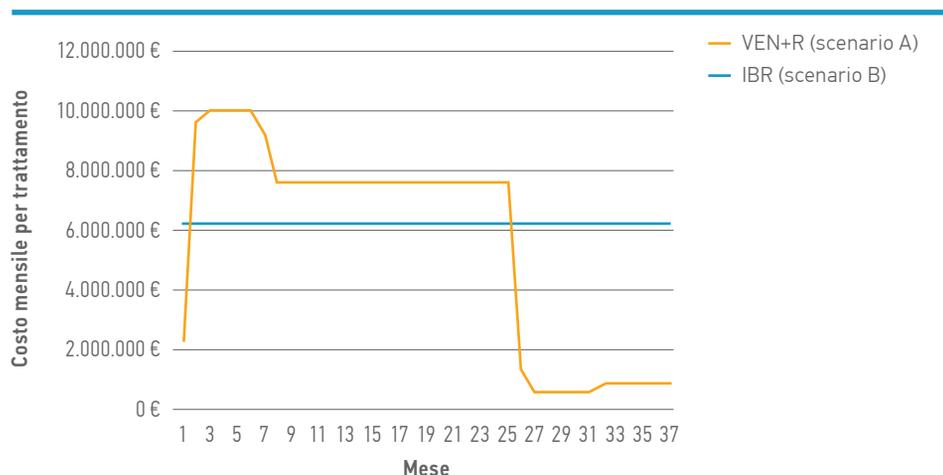
TABELLA 4

Costo-terapia per paziente dei due trattamenti nell'arco temporale considerato di 37 mesi: scenario A con VEN+R, considerando anche i costi del ritrattamento con IBR per progressione, e scenario B con IBR

	Costo per paziente VEN in 37 mesi	183.224,57 €
	Costo per paziente R in 37 mesi	13.322,04 €
	Costo per paziente IBR	7.670,09 €
Costo per paziente della terapia VEN+R nell'orizzonte temporale di 37 mesi, considerando i costi di ritrattamento per progressione (scenario A)	Costo-terapia per paziente con VEN+ R (incluso ritrattamento con IBR) in 37 mesi	204.216,70 €
Costo per paziente della terapia con IBR nell'orizzonte temporale di 37 mesi (scenario B)		227.440,18 €

FIGURA 2

Curve costo-terapia rappresentanti il costo mensile dei due trattamenti, VEN+R (scenario A), considerando i ritrattamenti per progressione, e IBR (scenario B), per una popolazione di 1.000 pazienti



fronto teorico tra due scenari di trattamento: il nuovo approccio terapeutico con VEN+R e la terapia di uso più consolidato (i.e. ibrutinib) nella CLL R/R.¹¹ L'obiettivo è stato quello di comparare, sulla base delle schede tecniche, i costi farmaceutici dei due trattamenti quali VEN+R, una *fixed duration therapy*, e IBR nell'arco temporale di 37 mesi (arco temporale di osservazione massimo valutabile).

Con queste premesse è stato realizzato un confronto tra un paziente tipo che assume senza sospensioni la terapia con ibrutinib per 37 mesi, e un paziente tipo che completa i 25 mesi di terapia con venetoclax + rituximab (incluso il *ramp-up*). La differenza di costo tra le due alternative terapeutiche per una popolazione teorica di 1.000 pazienti è risultata pari a 31 milioni di euro nell'orizzonte temporale di 37 mesi. L'opzione VEN+R, trattandosi di un trattamento di durata definita con sospensione dello stesso al 24esimo mese, comporta in 37 mesi di terapia un minor consumo di risorse farmaceutiche rispetto al trattamento degli stessi pazienti con IBR.

Considerando anche i costi derivanti da eventuali ritrattamenti per progressione a seguito del completamento della terapia con VEN+R (e non a seguito di sospensioni per tossicità o progressione), la minore spesa complessiva impiegando VEN+R per la popolazione teorica di 1.000 pazienti risulta essere di 23 milioni di euro in 37 mesi di trattamento. Anche se la progressione nell'ambito di un trial clinico non necessariamente implica l'immediato inizio di una terapia di linea successiva, si è qui ipotizzato che ad ogni evento di progressione a seguito della sospensione di VEN+R seguisse l'immediato inizio della terapia con IBR.

Nonostante tale ipotesi, si osserva comunque una riduzione del costo totale, in 37 mesi di trattamento, derivante dall'impiego della combinazione VEN+R.

L'onere economico della CLL è notevole ed aumenta quando la CLL è refrattaria al trattamento di prima linea, o è recidivante dopo il trattamento. Infatti, la CLL recidivata e/o refrattaria genera un aumento significativo dell'uso delle risorse, quali i ricoveri ospedalieri. Pertanto, è utile valutare eventuali risparmi derivanti dai trattamenti farmacologici attraverso confronti di costo-terapia. Il presente studio di costo-terapia si è focalizzato sul computo del costo farmacologico di due distinti trattamenti. L'analisi non ha dunque l'obiettivo di comparare aspetti di efficacia e sicurezza, ma quello di valorizzare il costo diretto farmacologico derivante dall'impiego dell'una o dell'altra alternativa terapeutica. Pertanto, non è stata necessaria alcuna analisi di sensibilità. Non sono inoltre stati inclusi i costi indotti dalla prevenzione o dal trattamento delle complicanze dovute alla terapia farmacologica dei due regimi di trattamento che, pur condividendo le problematiche infettive, presentano un profilo di sicurezza diverso e articolato. I costi delle confezioni utilizzati corrispondono ai prezzi ex-factory come indicati in Gazzetta Ufficiale. Non sono stati considerati eventuali schemi di scontistica solitamente applicati dall'industria, in quanto si ritiene con elevata probabilità che l'impiego di tali sconti nel corso del tempo riproduca il rapporto esistente tra i prezzi ex-factory. Partendo dal presente modello teorico è utile realizzare ulteriori analisi di comparazione del costo dei due trattamenti tramite studi di *real world evidence*, al fine di verificare con dati dal mondo reale la differenza di costo riscontrabile attraverso l'effettivo impiego dei due trattamenti.

REFERENZE

1. National Cancer Institute. Chronic lymphocytic leukemia treatment (PDQ®). 2015.
2. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, et al. *Chronic lymphocytic leukaemia*. Nat Rev Dis Primers. 2017 Jan.
3. State of the Art Oncology in Europe. Chronic Lymphocytic Leukaemia – 2015; <http://www.startononcology.net/en/professional-area/chronic-lymphocytic-leukaemia/>.
4. Watson L, Wyld P, Catovsky D. *Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union*. Eur. J. Haematol. 2008 Oct;81(4):253-258.
5. Orphanet. B-cell chronic lymphocytic leukemia. 2015.
6. Cancer Research UK. Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) incidence statistics 2018; <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia-ctl/incidence>.
7. Lenartova A, Johannesen TB, Tjonnfjord GE. *National trends in incidence and survival of chronic lymphocytic leukemia in Norway for 1953-2012: a systematic analysis of population-based data*. Cancer medicine. 2016 Dec;5(12):3588-3595.
8. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. *Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project*. Blood. 2010 Nov;116(19):3724-3734.
9. Holtzer-Goor K, Bouwmans-Frijters C, Schaffsma M, Uyl-de Groot C. *A cost of illness and quality of life study in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the Netherlands*. Rotterdam, The Netherlands: Institute of Health Policy & Management, Erasmus University;2011.
10. Parrondo Garcia J, Loscertales Pueyo J, Roldan Acevedo C, Delgado Gonzalez J. *Burden of illness of patients with chronic lymphocytic leukemia that are refractory to fludarabine and alemtuzumab-containing regimens in Spain: Average cost estimation by monte-carlo simulation*. Haematologica. 2014;99:218.
11. Guerin A, Ray S, Gauthier G, et al. *Economic burden of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia*. Presented at: 2015 ASCO Annual Meeting; 2015.
12. Senbetta M, Robitaille MN, McKenzie RS, Lefebvre P. *Cost of treatment failure in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of a large U.S. observational study*. J. Clin. Oncol. 2014;32(30).
13. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. *Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia*. J Clin Oncol. 2019 Jun 1;37(16):1391-1402. doi: 10.1200/JCO.18.01460.
14. Brown JR. *How I treat CLL patients with ibrutinib*. Blood. 2018 Jan 25;131(4):379-386. doi: 10.1182/blood-2017-08-764712.
15. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B, et al. *Chronic lymphocytic leukaemia*. The Lancet. 2018 Apr;391(10129):1524-1537.
16. Venclyxto – Riassunto Caratteristiche del Prodotto – EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_it.pdf.
17. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. *Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study*. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:4269-277.
18. Imbruvica – Riassunto Caratteristiche del Prodotto – Banca Dati AIFA. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001306_043693_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3.
19. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. *Long-term follow-up of the RESONATE™ phase 3 trial of ibrutinib versus ofatumumab*. Blood. 2019 Mar 6. pii: blood-2018-08-870238. doi:10.1182/blood-2018-08-870238. PubMed PMID: 30842083.
20. Seymour JF et al. Abstract #184 - during the 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA, Seymour presented a long-term outcome analysis of the MURANO phase III trial (Abstract #184).



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it